

**Serum-Immunglobulin-Spiegel
bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und
Glutenenteropathie**

von

Beatrice Ullmann

aus

Altötting

**Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling**

Serum-Immunglobulin-Spiegel bei Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenenteropathie

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg**

vorgelegt
von
Beatrice Ullmann
aus
Altötting

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Leitung: Professor Dr. L. Demling

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 05. August 1975

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Patienten	2
Colitis ulcerosa	2
Morbus Crohn	2
Glutenenteropathie	3
Kontrollgruppe	3
Methodik	3
Statistik	4
Ergebnisse	4
Normalkollektiv	5
Colitis ulcerosa	5
Morbus Crohn	5
Glutenenteropathie	6
Diskussion	7
Zusammenfassung	9
Tabellen	10
Abbildung	17
Literaturverzeichnis	18
Danksagung	23
Lebenslauf	24

In den letzten Jahren gewannen immunologische Aspekte bei gewissen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenenteropathie zunehmendes Interesse. Aufgrund seiner reichlichen Ausstattung mit lymphoepithelialen Elementen muß nämlich der Darm als wichtiges Zentrum der Immunantwort angesehen werden. Auch die günstige Wirkung der Immunsuppressiva und der Corticosteroide wird dahingehend interpretiert, daß hinter diesen Krankheiten immunologische Mechanismen stehen könnten. Gestützt wird diese Annahme durch die Syntropie mit hyperergischen Reaktionen und Autoimmunkrankheiten (Arthritis, Spondylitis, Uveitis, Erythema nodosum etc.).

Aufgrund von Immunfluoreszenzstudien mit spezifischen, fluoreszinmarkierten Antiseren konnten die Plasmazellen des Darmtraktes in der Lamina propria entsprechend ihres Sekretionstyps identifiziert werden. Es zeigte sich dabei, daß die meisten Plasmazellen IgA enthielten. Das Verhältnis von IgA : IgG : IgM -produzierender Zellen liegt annähernd bei 20 : 3 : 1 (29, 10).

Während IgE-Plasmazellen noch in reichlicher Anzahl nachzuweisen sind, ist das Vorhandensein von IgG-produzierender Zellen äußerst spärlich (11). Bei diesem Sachverhalt sind quantitative Serumimmunglobulinspiegelbestimmungen bei Darmerkrankungen von Interesse.

Da die von verschiedenen Autoren gewonnenen Ergebnisse der quantitativen Immunglobulinbestimmung im Serum von Patienten mit Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenenteropathie sehr unterschiedlich sind und somit keine definitive Aussage zulassen, untersuchten wir an einem größeren Kollektiv die Immunglobuline IgG, IgA und IgM, um zu ermitteln, ob sich evtl. krankheitstypische Immuno-

gramme ergeben, die diagnostischen oder prognostischen Wert haben. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen wird in der vorliegenden Arbeit berichtet.

Patienten

Die Konzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurden bei insgesamt 109 Patienten sowie bei 50 gesunden Probanden, die als Kontrolle dienten, bestimmt.

Aufgrund histologischer und radiologischer Kriterien wurden die Patienten einer der drei vorliegenden Gruppen zugeordnet:

Colitis ulcerosa: 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 34,7 Jahren (13 - 70 Jahren) hatten eine histologisch und radiologisch gesicherte Colitis ulcerosa. Die Gruppe bestand aus 30 Frauen, die durchschnittlich 32,4 Jahre alt waren und 20 Männern mit einem mittleren Lebensalter von 38,2 Jahren. Die stationäre Aufnahme erfolgte zum Teil wegen akuter Exacerbation, zum Teil kamen die Patienten zur Kontrolluntersuchung. Bei einem Großteil der Kranken (n = 31) wurde die Diagnose erstmals gestellt. Die mittlere Erkrankungsdauer der restlichen 19 Patienten betrug 4,2 Jahre.

Morbus Crohn: Das Durchschnittsalter der 41 Patienten mit Morbus Crohn lag bei 29,1 Jahren. Der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste 61 Jahre. 31 Patienten waren weiblichen Geschlechts mit einem mittleren Lebensalter von 30,2 Jahren. Die 10 Männer hatten ein Durchschnittsalter von 26,3 Jahren. Die Diagnose "Morbus Crohn" wurde radiologisch und histologisch gesichert. Die Krankheit war durchschnittlich 4,9 Jahre bekannt.

Glutenenteropathie: 18 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 42,7 Jahren konnten aufgrund radiologischer Kriterien und klinischer Symptomatologie dieser Gruppe zugeordnet werden. Der jüngste Patient war 16 Jahre, der älteste 67 Jahre alt. Das mittlere Alter der 10 Männer betrug 41,6 Jahre und der 8 Frauen 43,9 Jahre. Die Krankheit war durchschnittlich 8,5 Jahre bekannt.

Kontrollgruppe: Die Normalbereiche für die Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurden aus 50 Seren klinisch gesunder Probanden ermittelt. Aus statistischen Gründen erfolgte die Auswahl der 50 Gesunden durch Zufallszahlen aus einem größeren Kollektiv, das uns üblicherweise als Kontrolle dient (16). Es zeigte sich, daß die sogenannten Normalbereiche mit denen des größeren Kollektivs identisch waren.

Methodik

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurde im Nüchternserum nach der von Mancini (27) erstmalig angegebenen einfachen radialen Immundiffusion vorgenommen. Hierzu dienten uns handelsübliche Immunoplates der Firma Hyland (Travenol, München), in deren Agarschicht bereits der homologe spezifische Antikörper inkorporiert ist. Über unsere Erfahrungen mit dieser Methode wurde bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet (16).

Das Beschicken der vorbereiteten Startlöcher wurde mit einer Oxford Ultramikropipette mit exakt 5 μ l vorgenommen. Nach entsprechender Inkubationszeit (4 Stunden für IgG bei 37°C, 16 Stunden für IgA und IgM bei 24°C) wurden die kreisrunden Präzipitate ohne Anfärbung mittels eines Meßmikroskops (Rodenstock, München) auf 1/10 mm

genau abgelesen. Zur Aufstellung der Eichgeraden benutzten wir die vom Hersteller mitgelieferten Standards. Die gewonnenen Meßwerte wurden mit einem von uns programmierten Tischrechner (Diehl Combitron S) ausgewertet.

Statistik

Für die statistische Analyse wurde der Kolmogoroff-Smirnow-Test (17), der Test nach Kruskal und Wallis (30) und der U-Test von Mann und Whitney (30) herangezogen. Es zeigte sich dabei, daß die Meßwerte und deren Logarithmen nicht normal verteilt waren. Aus diesem Grund wurden die Mediane ($\bar{x}$) der einzelnen Gruppen miteinander verglichen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wählten wir das 5 %-Niveau ($p < 0,05$).

Ergebnisse

Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen korrelierten weder mit der Dauer, Schwere und Lokalisation der Erkrankung noch mit der Therapieform. Deshalb wurden die einzelnen Krankheiten für die statistische Analyse nicht weiter unterteilt.

Die Ergebnisse der quantitativen Immunglobulinbestimmungen sind getrennt nach den einzelnen Serumproteinen IgG, IgA und IgM sowie Σ Ig und die Quotienten IgG / IgA , IgG / IgM und IgA / IgM in den Tabellen 1 - 7 dargestellt.

Da die gefundenen Serumimmunglobulinkonzentrationen nicht normalverteilt waren, erfolgte im weiteren die Angabe als Median ($\tilde{x}$), unterste und oberste Dezile und als 95 %-Vertrauensbereich. Diese Größen wurden auch für die statistische Analyse herangezogen.

Normalkollektiv: Als Median ($\tilde{x}$) für die IgG-Fraktion ermittelten wir 1255 mg/100 ml mit einem 95 %-Vertrauensbereich von 1178 - 1278 mg/100 ml (Tab. 1). Die mittlere Konzentration für IgA lag bei 251 mg/100 ml (215-270 mg/100 ml) (Tab. 2) und für IgM bei 125 mg/100 ml (110 - 135 mg/100 ml) (Tab. 3).

Colitis ulcerosa: Bei den 50 Patienten mit Colitis ulcerosa sind alle drei Immunglobulinfraktionen (IgG, IgA und IgM) gegenüber der Kontrolle gering erniedrigt. Der Median ($\tilde{x}$) für IgG (Tab. 1) war um 5,5 % auf 1186 mg/100 ml, für IgA (Tab. 2) um 23,3 % auf 193 mg/100 ml und für IgM (Tab. 3) um 14,8 % auf 107 mg/100 ml erniedrigt. Der Unterschied konnte jedoch nur für IgA statistisch gesichert werden ($0,05 > p > 0,025$). Σ Ig (Tab. 4) und die Quotienten IgG/IgA, IgG/IgM und IgA/IgM (Tab. 5-7) zeigten keine statistisch zu fassende Differenzen gegenüber dem Kontrollkollektiv.

Morbus Crohn: Die stärksten Veränderungen der Immunglobuline wurden bei den 41 Patienten mit Morbus Crohn gefunden. Nur die IgG-Fraktion unterschied sich nicht von der Norm ($\tilde{x} = 1237$ mg/100 ml) (Tab. 1). Der Median ($\tilde{x}$) für IgA (Tab. 2) war um 37,3 % auf 344 mg/100 ml erhöht und für IgM (Tab. 3) um 37,0 % auf 80 mg/100 ml erniedrigt. Für das IgA war dieser Unterschied mit $p < 0,01$ und für IgM $0,05 > p > 0,01$ hochsignifikant.

Während die Quotienten IgG/IgA (Tab.5) mit $0,01 > p > 0,005$, IgG/IgM (Tab. 6) mit $0,005 > p > 0,001$ und IgA/IgM (Tab. 7) mit $0,001 > p > 0,0005$ sich statistisch ebenfalls hochsignifikant von dem Kontrollkollektiv unterscheiden, ist $\bar{\Sigma}$ Ig (Tab. 4) von der Norm nicht zu unterscheiden. Gegenüber der Colitis ulcerosa ist nur das IgA statistisch unterschiedlich ($p < 0,01$).

Glutenenteropathie: Möglicherweise wegen der relativ kleinen Fallzahl ($n = 18$) und der Heterogenität der Einzelwerte konnte in dieser Gruppe kein Unterschied gegenüber den Gesunden auf dem 5 %-Niveau festgestellt werden. Das IgG (Tab. 1) war um durchschnittlich 17,5 % auf 1036 mg/100 ml und das IgM (Tab. 3) um 26 % auf 93 mg/100 ml erniedrigt. Das IgA (Tab. 2) lag mit seinem Median ($\tilde{x}$) bei 263 mg/100 ml, was einer Erhöhung von 4,5 % entspricht. Auch für $\bar{\Sigma}$ Ig (Tab. 4) und für die Quotienten IgG/IgA, IgG/IgM, IgA/IgM (Tab. 5 - 7) zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Gegenüber der Patientengruppe mit Morbus Crohn war IgA mit $0,05 > p > 0,01$ deutlich unterschiedlich.

Keine statistisch zu verifizierende Differenzen konnten mit den anderen Parametern sowohl gegenüber den Patienten mit Morbus Crohn als auch gegenüber der Colitis ulcerosa gefunden werden.

Trägt man die prozentuale Verschiebung der Immunglobulinkonzentration gegenüber der Norm (= 100 %) graphisch auf, so treten die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen besonders deutlich hervor (Abb. 1).

Diskussion

Die Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgA und IgM zeigten bei den Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber der Kontrolle einen Abfall, der aber nur für das IgA statistisch zu sichern war. Die meisten anderen Autoren (5, 8, 13, 14, 22-24, 33-35) berichteten über Immunogramme, die sich von der Norm nicht unterscheiden.

Gelegentlich wurden IgA-Erhöhlungen (32), vor allem bei über 10-jährigem Krankheitsverlauf (13, 14) und während der floriden Phase der Krankheit (13, 24, 33) gefunden. Nur vereinzelt wurden andersartige Befunde mitgeteilt; so soll in der Remissionsphase IgG und IgA erhöht sein (21). In Übereinstimmung mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden konnten wir auch keine Beziehung mit der Aktivität der Erkrankung und der Therapie finden. Nach unseren Untersuchungen ergibt sich bei der Colitis ulcerosa keine Immunglobulinkonstellation, der diagnostischer oder prognostischer Wert zukommt.

Beachtliche Unterschiede vom Kontrollkollektiv zeigten die Immunglobuline beim Morbus Crohn. Während IgG von der Norm nicht unterschiedlich war, konnte für IgA eine erhebliche Vermehrung und für IgM eine Verminderung festgestellt werden. Bergmann (6) und Weekes (34) konnten jedoch bei ihren Morbus Crohn-Patienten keine Abweichungen der Immunglobulinkonzentrationen beobachten. Andererseits wird über IgA-Erhöhlungen (8) und IgM-Erniedrigungen (24) auch von anderen Autoren berichtet. Nur von Bolton (8) konnte eine Beziehung zur Therapie festgestellt werden, während allgemein - wie dies auch durch unsere Befunde bestätigt wird - die Therapie keinen Einfluß auf die Immunglobulinkonzentration zu haben scheint. Bolton (8) fand unter Steroidtherapie einen

signifikanten IgG-Abfall und IgA-Anstieg. Interessant ist die Mitteilung von B e r g m a n n (6), der immerhin bei drei von 55 Morbus Crohn-Patienten über ein völliges Fehlen von IgA berichtete, während bei großen Bevölkerungsuntersuchungen dieser Defekt im Verhältnis 1 : 500 (18) vorhanden ist.

Das typische Immunogramm beim Morbus Crohn läßt die quantitative Immunglobulinbestimmung zu einem wertvollen diagnostischen Unterscheidungsmerkmal gegenüber der Colitis ulcerosa werden.

Gehäuft wird über selektiven IgA-Mangel bei der Glutenenteropathie berichtet (1, 2, 23, 25, 28). Andererseits ist die höhere Inzidenz bei IgA-Mangel mit Autoimmunkrankheiten gut dokumentiert (3, 9, 18). Meist wurde jedoch bei der Erwachsenen-Sprue eine IgA-Erhöhung bei gleichzeitig erniedrigtem IgM gefunden (4, 7, 12, 15, 19). Diese Befunde konnten auch bei der kindlichen Enteropathie bestätigt werden (20, 23). Die von anderen Autoren mitgeteilten Ergebnisse stehen in gutem Einklang mit den von uns gefundenen; jedoch konnte der IgA-Anstieg und die IgM-Erniedrigung wegen der Heterogenität der Einzelwerte und der relativ kleinen Fallzahl statistisch nicht gesichert werden.

D o u g l a s (14) fand die IgM-produzierenden Plasmazellen in der Lamina propria bei der Glutenenteropathie auf das Doppelte erhöht, während die IgA-Plasmazellen eher etwas vermindert waren. Turn-over-Studien, wie sie bereits bei der Colitis ulcerosa und beim Morbus Crohn vorliegen (22), sind unseres Wissens bei der Glutenenteropathie noch nicht durchgeführt worden. Bei der Colitis ulcerosa - und ganz besonders beim Morbus Crohn - zeigte es sich, daß sowohl

die Abbau- als auch die Syntheserate um den Faktor 10 über der Norm lag. Gleichwohl wurden im Serum normale Immunglobulinkonzentrationen gefunden.

Zusammenfassung

Die Immunglobuline IgG, IgA und IgM wurden bei 50 Patienten mit Colitis ulcerosa, 41 Morbus Crohn-Kranken sowie bei 18 Patienten mit Glutenenteropathie quantitativ mittels der radialen Immundiffusion im Serum untersucht. Als Kontrolle dienten 50 klinisch gesunde Probanden. Keine Korrelation konnte mit der Dauer, Schwere, Lokalisation der Erkrankung sowie mit der Therapieform gefunden werden. Das IgA bei der Colitis ulcerosa war signifikant niedriger als bei der Kontrolle. Beim Morbus Crohn wurden die stärksten Veränderungen der Immunglobuline festgestellt. Während das IgA um 37 % erhöht war, fanden wir das IgM um denselben Prozentsatz erniedrigt. Das typische Immunogramm bei Morbus Crohn läßt die quantitative Immunglobulinbestimmung zu einem wertvollen diagnostischen Untersuchungsmerkmal gegenüber der Colitis ulcerosa werden. Die Konzentrationsänderungen bei der Glutenenteropathie konnten wegen der Heterogenität der Einzelwerte sowie der relativ kleinen Fallzahl nicht statistisch gesichert werden.

Tabelle 1:

IgG: Median (x), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9),
95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer
Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis
ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenerenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenerenteropathie
n	50	50	41	18
x	1255	1186	1237	1036
DZ 1	1005	600	600	549
DZ 9	1430	1790	2400	3100
95 % VB	1178-1278	980-1341	1096-1530	830 - 1678
w	875-1650	450-2600	370-3500	416 - 3500

Die Varianzanalyse der vier Gruppen (Gesunde, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenerenteropathie) ergab im statistischen Vergleich die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,6 p 0,5.

Tabelle 2: IgA: Median ($\bar{x}$), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenerenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenerenteropathie
n	50	50	41	18
$\bar{x}$	251	193	344	262
DZ 1	192	103	155	100
DZ 9	290	430	580	430
95 % VB	215-270	160-242	260-420	190-330
w	135-340	52-585	84-1097	76-455
Gesunde		0,05 > p > 0,025	p < 0,001	0,8 > p > 0,7
Colitis ulc.			p < 0,001	0,3 > p > 0,2
M. Crohn				0,005 > p > 0,001

Tabelle 3:

IgM: Median (x), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenteropathie
n	50	50	41	18
x	125	107	80	93
DZ 1	75	44	46	34
DZ 9	170	275	342	290
95 % VB	110-135	75-135	65-115	50-130
w	64-310	28-345	30-600	34-320
Gesunde		0,3 · p · 0,2	0,005 · p · 0,001	0,1 · p · 0,05
Colitis ulc.			0,3 · p · 0,2	0,4 · p · 0,3
Morbus Crohn				0,8 · p · 0,7

Tabelle 4:

Σ Ig: Median ($\bar{x}$), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenteropathie
n	50	50	41	18
$\bar{x}$	1621	1542	1735	1370
DZ 1	1409	836	906	978
DZ 9	1840	2495	3087	3660
95 % VB	1545-1668	1400-1723	1527-1995	1115-1992
w	1225-2111	546-2935	484-4145	550-3890

Die Varianzanalyse der vier Gruppen (Gesunde, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Glutenteropathie) ergab im statistischen Vergleich die Irrtumswahrscheinlichkeit 0,2 > p > 0,1.

Tabelle 5:

IgG/IgA: Median ($\bar{x}$), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenteropathie
n	50	50	41	18
$\bar{x}$	5,13	5,67	3,70	4,43
DZ 1	3,83	2,69	2,09	1,54
DZ 9	6,49	12,62	9,57	12,91
95 % VB	4,48-5,61	4,56-6,67	2,77-5,00	3,29-7,73
w	2,51-12,00	1,30-23,27	1,49-13,20	1,39-13,20
Gesunde		0,3 > p > 0,2	0,01 > p > 0,005	0,8 > p > 0,7
Colitis ulc.			0,01 > p > 0,005	0,6 > p > 0,5
M. Crohn				0,2 > p > 0,1

Tabelle 6:

IgG/IgM: Median ($\bar{x}$), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenerenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenerenteropathie
n	50	50	41	18
$\bar{x}$	10,04	10,19	12,68	12,89
DZ 1	6,93	3,61	6,57	4,22
DZ 9	14,76	26,07	28,41	36,71
95 % VB	8,91-10,83	7,58-13,00	11,27-15,47	8,43-22,00
w	3,63-19,06	3,09-45,45	2,30-54,54	2,06-40,54
Gesunde		0,95 > p > 0,9	0,005 > p > 0,001	0,1 > p > 0,05
Colitis ulc.			0,05 > p > 0,025	0,3 > p > 0,2
M. Crohn				0,8 > p > 0,7

Tabelle 7:

IgA/IgM: Median (x), unterste (DZ 1) und oberste Dezile (DZ 9), 95 %-Vertrauensbereich, Varianzbreite (w) sowie statistischer Vergleich der Irrtumswahrscheinlichkeit bei Gesunden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Glutenteropathie.

	Gesunde	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn	Glutenteropathie
n	50	50	41	18
$\bar{x}$	2,04	1,60	4,07	2,56
DZ 1	1,24	0,76	1,40	0,79
DZ 9	2,81	5,71	8,72	7,65
95 % VB	1,66-2,26	1,43-2,09	2,45-4,83	1,45-5,09
w	0,65-4,38	0,37-8,97	0,69-16,13	0,75-12,29
Gesunde		0,4\p>0,3	0,001\p>0,0005	0,2\p>0,1
Colitis ulc.			0,001\p>0,0005	0,2\p>0,1
Morbus Crohn				0,3\p>0,2

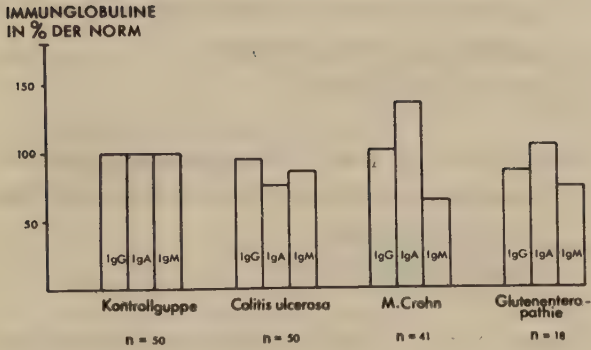


Abb. 1: Prozentuale Veränderungen der Immunglobuline IgG, IgA, IgM bei Patienten mit Colitis ulcerosa (n = 50), Morbus Crohn (n = 41) und Glutenenteropathie (n = 18), bezogen auf die Norm (= 100 %).

Literatur

- 1) Alp, M. H., R. Wright: Autoantibodies to reticulin in patients with idiopathic steatorrhoea, coeliac disease and Crohn's disease and their relation to immunoglobuline and dietary antibodies.
Lancet II (1971), 682
- 2) Amman, A. J., R. Houg: Unique antibody to basement membrane in patients with selective IgA deficiency and coeliac disease.
Lancet I (1971), 1264
- 3) Amman, A. J., R. Houg: Selective IgA deficiency and autoimmunity.
Clin. exp. Immun. 7 (1970), 833
- 4) Asquith, P., R. A. Thompson, W. T. Cooke: Serum immunoglobulins in adult coeliac disease.
Lancet II (1969), 129
- 5) Bendixen, G., S. Jarnum, J. Søltoft, H. Westergaard, B. Weeke, M. Yssing: IgG and albumin turnover in Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. 3 (1968), 48
- 6) Bergman, L., U. Krause, S. Johansson: Immunoglobulins and Crohn's disease.
Scand. J. Gastroent. Supp. 17

- 7) Blecher, T. E. , A. Brzechwa-Ajdukiewicz, C. F. McCarthy,
A. E. Read: Serum immunoglobulins and lymphocyte
transformation studies in coeliac disease.
Gut 10 (1969), 57

- 8) Bolton, P. M. , J. L. Susan, R. G. Newcombe, R. W. Whitehead,
L. E. Hughes: The immune competence of patients with
inflammatory bowel disease.
Gut 15 (1974), 213

- 9) Cassidy, J. T. , A. Burtz, R. Petty, D. Sullivan: Selective
IgA Deficiency in connective tissue diseases.
New Eng. J. Med. 280 (1968), 275

- 10) Crabbé, P. A. , J. F. Heremans: Étude immunohistochimique
des plasmocytes de la muqueuse intestinale humaine normale.
Rev. franç. Étud. clin. biol. 11 (1966), 484

- 11) Crabbé, P. A. , J. F. Heremans: The distribution of immuno-
globulin containing cells along the human gastrointestinal
tract.
Gastroenterology 51 (1966), 305

- 12) Crabbé, P. A. , J. F. Heremans: Lack of gamma A-immuno-
globulin in serum of patients with steatorrhoe.
Gut 7 (1966), 119

- 13) Deodhar, S. D. , W. M. Michener, R. G. Farmer: A study of
the immunologic aspects of chronic ulcerative colitis
and transmural colitis.
Amer. J. Clin. Path. 51 (1969), 591

- 14) Douglas, A. P. , P. A. Crabbé, J. R. Hobbs: Immunochemical studies of the serum, intestinal secretion and intestinal mucosa in patients with adult celiac disease and other forms of the celiac syndrome.
Gastroenterology 59 (1970), 414

- 15) Eidelman, S. , S. D. Davis, D. Lagunoff, C. E. Rubin:
The relationship between intestinal plasma cells and serum immunoglobulins A (IgA) in man.
J. Clin. Invest. 45 (1966), 1003

- 16) Grabner, W. , D. Bergner, D. Sailer, G. Berg: Untersuchungen zur Zuverlässigkeit quantitativer Immunglobulinbestimmungen (IgG, IgA, IgM) durch einfache radiale Immundiffusion.
Clin. Chim. Acta 39 (1972), 59

- 17) Graf, U. , H. J. Henning: Formeln und Tabellen der Mathematischen Statistik.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York, 1966

- 18) Hobbs, J. R. : Immune imbalance in dysgammaglobulinaemie typ IV.
Lancet I (1968), 110

- 19) Hobbs, J. R. , G. W. Hepner: Deficiency of gamma M-globulin in coeliac disease.
Lancet I (1968), 217

- 20) Holland, P. D. J. , C. T. Doyle, Y. McBrinn: Serum immunoglobulin changes in children with coeliac disease.
Irish J. Med. Sci. 140 (1971), 126

- 21) Hručiř, Z. , V. Nerad, M. Tichy, V. Skannic, L. Hručiřova:
Organ-non-specific humoral immunity in ulcerative
colitis in remission.
Rev. Czech. Med. 18 (1972), 159

- 22) Jensen, K. B. , N. Goltermann, S. Jarnum, B. Weeke,
H. Westergaard: IgM turnover in Crohn's disease.
Gut 11 (1970), 223

- 23) Kendrick, K. G. , J. A. Walker-Smith: Immunoglobulins and
dietary protein antibodies in childhood coeliac disease.
Gut 11 (1970), 635

- 24) Kraft, S. C. , H. E. Ford, J. L. McCleery, J. B. Kirsner:
Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and
Crohn's disease.
Gastroenterology 54 (1968), 1251

- 25) Little, T. M. : Immunoglobulin levels in families with
coeliac disease.
Lancet II (1972), 400

- 26) LoGrippe, G. A. , K. Anselm, H. Hayaski, R. J. Priest:
Immunologic competence of idiopathic ulcerative colitis.
Henry Ford Hosp. Med. Journal 18 (1970), 249

- 27) Mancini, G. , A. O. Carbonara, J. F. Heremans: Immunochemical
quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2 (1965), 235

- 28) Mawhinney, H. , G. H. Tomkin: Glutenenteropathy associated with selective IgA-deficiency.
Lancet II (1971), 121

- 29) Rubin, W. , A. S. Fanci, M. H. Sleisenger, G. H. Jeffries:
Immunofluorescent studies in adult celiac disease.
J. clin. Invest. 44 (1965), 475

- 30) Sachs, L. : Statistische Auswertungsmethoden.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1969

- 31) Schofield, P. F. , S. D. Deodhar, R. B. Turnbull jr. :
Immunoglobulins in non-specific ulcerative disease of the colon.
Brit. J. Surg. 56 (1969), 389

- 32) Smith, A. H. , I. W. McCphee: A clinico-immunological study of ulcerative colitis and ulcerative proctitis.
Gut 12 (1971), 20

- 33) Weeke, B. , G. Bendixen: Serum immunoglobulins and organ-specific cellular hypersensitivity in ulcerative colitis and Crohn disease.
Acta Med. Scand. 186 (1969), 87

- 34) Weeke, B. , S. Jarnum: Serum concentration of 19 serum proteins in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Gut 12 (1971), 297

- 35) Wright, R. : Ulcerative colitis.
Gastroenterology 58 (1970), 875

Herrn Dr. D. Sailer danke ich herzlich für die
Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung
und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung
der Arbeit.

Herrn Professor Dr. L. Demling danke ich für die
Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Ich, Beatrice Ullmann, wurde am 30. April 1950 als drittes Kind des Arztes Dr. med. Konrad Ullmann und seiner Ehefrau Helga, geborene Weichert, in Altötting geboren.

Ab 1956 besuchte ich dort die Volksschule und wechselte 1960 in das Neusprachliche Gymnasium des Instituts der Englischen Fräulein über. Nach der mittleren Reife besuchte ich das Rupperti-Gymnasium in Mühldorf. 1968 legte ich das Vorabitur und ein Jahr später das Abitur ab.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1969/70 an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Am Ende des Sommersemesters 1970 legte ich das Vorphysikum und im März 1972 das Physikum ab.

Nach dem Sommersemester 1975 bestand ich das Staatsexamen an der Universität Erlangen-Nürnberg.

Erlangen, 21. Juli 1975

